

特許協力条約

PCT

特許性に関する国際予備報告 (特許協力条約第二章)

(法第 12 条、法施行規則第 56 条)
[PCT 36 条及び PCT 規則 70]

REC'D 06 OCT 2005

WIPO

PCT

出願人又は代理人 の書類記号 148344-176	今後の手続きについては、様式 PCT/IPEA/416 を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP2004/008224	国際出願日 (日.月.年) 11.06.2004	優先日 (日.月.年) 13.06.2003
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. ⁷ C12N15/09, A61K48/00, 38/17, A61P25/28		
出願人 (氏名又は名称) 国立長寿医療センター総長が代表する日本国		

- この報告書は、PCT 35 条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。
法施行規則第 57 条 (PCT 36 条) の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 7 ページからなる。
- この報告には次の附属物件も添付されている。
 - ☒ 附属書類は全部で 2 ページである。
 - ☒ 補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面の用紙 (PCT 規則 70.16 及び実施細則第 607 号参照)
 - ☐ 第 I 欄 4. 及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙
 - ☐ 電子媒体は全部で _____ (電子媒体の種類、数を示す)。
配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。(実施細則第 802 号参照)
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
 - ☒ 第 I 欄 国際予備審査報告の基礎
 - ☐ 第 II 欄 優先権
 - ☒ 第 III 欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
 - ☐ 第 IV 欄 発明の単一性の欠如
 - ☒ 第 V 欄 PCT 35 条 (2) に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
 - ☒ 第 VI 欄 ある種の引用文献
 - ☐ 第 VII 欄 国際出願の不備
 - ☐ 第 VIII 欄 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 06.01.2005	国際予備審査報告を作成した日 26.09.2005	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 伏見 邦彦 電話番号 03-3581-1101 内線 3448	4B 3334

様式 PCT/IPEA/409 (表紙) (2004 年 1 月)

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の官語を基礎とした。

☐ この報告は、_____ 語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の官語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
- ☐ PCT規則12.4にいう国際公開
- ☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☐ 出願時の国際出願書類

☒ 明細書

第 _____ 1-17 _____ ページ、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☒ 請求の範囲

第 _____ 15-18 _____ 項、出願時に提出されたもの
第 _____ 項*、PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第 _____ 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12-14. _____ 項*、13.04.2005 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ 項*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☒ 図面

第 _____ 1-4 _____ ページ/図、出願時に提出されたもの
第 _____ ページ/図*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの
第 _____ ページ/図*、 _____ 付けて国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☒ 補正により、下記の書類が削除された。

☐ 明細書 第 _____ ページ
☒ 請求の範囲 第 _____ 2, 5, 8, 11 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 第 _____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 17

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 17 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 17 は、アルツハイマー病の治療方法であり、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT 第 34 条(4) (a) (i) 及び PCT 規則 67.1(iv) の規定により、国際予備審査をすることを要しない対象に係るものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲 _____ の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲 _____ が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 17 について、国際調査報告が作成されていない。

☐ ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

☐ 提出されていない。

☐ 所定の基準を満たしていない。

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

☐ 提出されていない。

☐ 所定の基準を満たしていない。

☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるヌクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書 C の 2 に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

☐ 提出されていない。

☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	1,3,4,6,7,9,10,12-16,18	有
	請求の範囲		無
進歩性 (I S)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1,3,4,6,7,9,10,12-16,18	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲	1,3,4,6,7,9,10,12-16,18	有
	請求の範囲		無

2. 文献及び説明 (PCT規則 70.7)

国際調査報告において引用された文献

文献 5: WO 1999/27944 A1, (ATHENA NEUROSCIENCES, INC.), 1999.06.10

文献 7: JOHNSTONE, E.M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., (1996), Vol.220, pp.710-718

国際予備審査機関が新たに引用する文献

文献 8: DURING, M.J. et al., SCIENCE, (2000), Vol.287, pp.1453-1460

文献 9: TARKOWSKI, E. et al., Neurobiology of Aging, (2002), Vol.23, pp.237-243

(a) 文献 5 には、A β (以下、 β アミロイドペプチドという) の免疫原性のある断片 (A β 1-12, A β 1-42 等) が記載されており、当該免疫原性のある断片、及び免疫原性のある断片を含むポリペプチドを生体に投与して、アルツハイマー病の治療に用いることが記載されている。さらに、 β アミロイドペプチドを、アルツハイマー病のモデルマウスである PDAPP マウスに投与すると、アルツハイマー病の病態の 1 つである脳の皮質のアミロイドの蓄積が、改善(減少)することが記載されている(特に、Fig.12 参照。)。加えて、前記免疫原性のある断片、及び免疫原性のある断片を含むポリペプチドをコードする DNA を、アデノ随伴ウイルスベクターシステムを用いて、経口投与等により生体に投与して、アルツハイマー病の治療に用いることが示唆されている(明細書 21 頁:15-26 行目, 35 行目-22 頁:2 行目参照。)。

(b) 文献 7 には、 β アミロイドペプチド (1-43) の上流に、APP の 1-19 アミノ酸に相当する APP のシグナルペプチドを融合したタンパク質を、細胞で発現させ、当該発現させた細胞から細胞外に、前記 β アミロイドペプチドを分泌させる方法が記載されている。

(c) 文献 8 には、脳に発現するタンパク質である NMDAR をコードした遺伝子を、経口投与によりラット等動物の体内の腸管細胞に導入するための組換えアデノ随伴ウイルスベクター、及び、当該組換えアデノ随伴ウイルスベクターを成分とする、神経系疾患治療のための、NMDAR に対する経口ワクチン、前記腸管細胞において前記遺伝子を発現可能となるように、組換えアデノ随伴ウイルスベクターを調製する方法が記載されている。さらに、当該アデノ随伴ウイルスベクターを成分とする、脳に発現するタンパク質 NMDAR に対する経口ワクチンは、生体に体液性免疫を誘導し細胞性免疫を誘導しないことも示唆されている。

(d) 文献 9 には、CSF (cerebrospinal fluid) 中の TGF- β の濃度が、アルツハイマー病の患者群の方が、健康な人の対照群と比べて高いことが記載されている(特に、Fig.2 参照。)。)

第VI欄 ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則 70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 2004/050876 A [E,X]	17.06.2004	01.12.2003	29.11.2002

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則 70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☐ 書面
☒ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☐ 出願時の国際出願に含まれる
☒ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された
☐ _____ 付で、この国際予備審査機関が補正*として受理した

2. ☐ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 V 欄の続き

請求の範囲 1,3,4,6,7,9,10,12-16,18 に記載の発明は、文献 5 と文献 7 と文献 8 により、進歩性を有さない。

文献 5 に記載の β アミロイドペプチドは、脳に発現するタンパク質であり、文献 5 では当該 β アミロイドペプチドを、アルツハイマー病の治療のために、生体に抗体を産生させるための免疫源（ワクチン）として用い、かつ、 β アミロイドペプチドをコードする DNA を、アデノ随伴ウイルスベクターシステムを用いて、経口投与等により生体に投与して、アルツハイマー病の治療に用いることも示唆されているところ、同じく脳に発現するタンパク質を、神経系疾患の治療用ワクチンとして用いるために、当該タンパク質をコードした遺伝子を、経口投与により動物の体内の腸管細胞に導入するための組み換えアデノ随伴ウイルスベクター、及び当該アデノ随伴ウイルスベクターを成分とする、生体に体液性免疫を誘導し細胞性免疫を誘導しない経口ワクチンは、文献 8 に記載の通り公知である。

ここで、答弁書で出願人が、文献 5 と文献 8 を組合せる動機付けの存在を否定する根拠として主張する、文献 8 に記載のワクチンが対象とする神経系疾患と、請求の範囲に記載の発明が対象とするアルツハイマー病とは、全く異質の疾患であり、誘導される抗体の機能も異なるという事柄について、仮にその事柄を当業者が事実と認識したとしても、そのことが、文献 5 と文献 8 を組合せることを阻害する程度のものであるとは認められない。

さらに、元の動物細胞において本来分泌されるタンパク質をコードした遺伝子を、他の動物細胞に導入して発現させる場合、分泌可能な状態で発現させるという課題は周知であり、 β アミロイドペプチドも分泌タンパク質であるところ、 β アミロイドペプチドの上流に、APP の 1-19 アミノ酸に相当する APP のシグナルペプチドを融合したタンパク質を細胞で発現させることで、 β アミロイドペプチドを細胞外に分泌させる方法は、文献 7 に記載の通り公知である。

したがって、アルツハイマー病の治療を目的として、文献 5 に記載の、免疫原性のある β アミロイドペプチド（1-42）等に、文献 7 に記載のように、APP のシグナルペプチドを融合した融合タンパク質をコードした DNA を調製し、当該調製した DNA を、文献 8 に記載の方法により、アデノ随伴ウイルスベクターに組込んだ組換えアデノ随伴ウイルスベクターを調製して、当該組換えアデノ随伴ウイルスベクターを、経口ワクチン等のアルツハイマー病の治療用薬剤として用いることは、当業者には容易である。

そして、請求の範囲に記載の発明のベクターの投与によって、 β アミロイドペプチド抗体の産生が行われると、血清中の TGF- β 1 の濃度が低下するという効果については、例えば、文献 9 に記載のように、CSF 中の TGF- β の濃度が、アルツハイマー病の患者群の方が、健康な人の対照群と比べて高いということと、文献 5 に記載のように、 β アミロイドペプチドを、アルツハイマー病のモデルマウスに投与すると、 β アミロイドペプチドに対する抗体が生体内で生産されて、アルツハイマー病の病態が改善するということから、組換えアデノ随伴ウイルスベクターからなる経口ワクチンの投与によって、 β アミロイドペプチドに対する抗体が生体内で生産され、アルツハイマー病の病態が改善される結果、TGF- β の濃度の低下が生じることは、当業者が予測できたことであり、文献 5 に記載のような、 β アミロイドペプチドを生体に投与した場合でも、同様の効果が奏される蓋然性は高く、格別のものとも認められない。

さらに、出願人が答弁書において主張する、請求の範囲に記載の発明のベクターの投与によって、脳血管におけるアミロイドの沈着が抑制されるという効果についても、本願の明細書及び答弁書等に、まず、その効果が奏されること、次に、その効果が β アミロイドペプチドを直接投与した場合よりも優位であることを、客観的に示すデータが具体的に記載されていないため、格別のものとは認められない。

請求の範囲

- [1] (補正後) β アミロイドペプチドを腸管細胞において発現するためのアデノ随伴ウィルスベクターであって、
- 前記 β アミロイドペプチドをコードするDNAと、前記 β アミロイドペプチドを細胞外に分泌させることができるシグナルペプチドをコードするDNAと、を機能しうる形で含んでなる、アデノ随伴ウィルスベクター。
- [2] (削除)
- [3] (補正後) 前記 β アミロイドペプチドが、配列番号2で表されるアミノ酸配列中の第4～10アミノ酸を含んでなるものである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。
- [4] (補正後) 前記 β アミロイドペプチドをコードするDNAが、配列番号1で表されるヌクレオチド配列中の第10～30ヌクレオチドを含んでなるものである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。
- [5] (削除)
- [6] (補正後) 前記 β アミロイドペプチドが、配列番号2で表されるアミノ酸配列を含んでなるものである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。
- [7] (補正後) 前記 β アミロイドペプチドをコードするDNAが、配列番号1で表されるヌクレオチド配列を含んでなるものである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。
- [8] (削除)
- [9] (補正後) 前記 β アミロイドペプチドが、配列番号4で表されるアミノ酸配列を含んでなるものである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。
- [10] (補正後) 前記 β アミロイドペプチドをコードするDNAが、配列番号3で表されるヌクレオチド配列を含んでなるものである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。
- [11] (削除)
- [12] (補正後) 前記シグナルペプチドが、アミロイド前駆体タンパク質のシグナルペプチドである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。

- [13] (補正後)前記シグナルペプチドが、配列番号6で表されるアミノ酸配列を含んでなるものである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。
- [14] (補正後)前記シグナルペプチドをコードするDNAが、配列番号5で表されるヌクレオチド配列を含んでなるものである、請求項1に記載のアデノ随伴ウィルスベクター。
- [15] 請求項1～14のいずれか一項に記載のアデノ随伴ウィルスベクターを含んでなる、アルツハイマー病を治療するための医薬組成物。
- [16] 経口投与のための、請求項15に記載の医薬組成物。
- [17] 治療上有効量の請求項1～14のいずれか一項に記載のアデノ随伴ウィルスベクターを被験者に投与することを含んでなる、アルツハイマー病の治療方法。
- [18] アルツハイマー病の治療剤の製造における、請求項1～14のいずれか一項に記載のアデノ随伴ウィルスベクターの使用。